

? S PN=JP 9040548

S5 1 PN=JP 9040548

? T S5/7

5/7/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI

(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

011132895

WPI Acc No: 1997-110819/199711

**Pharmaceutical or dermatological compsns for topical application -
contain volatile oil, phenylated silicone oil and active ingredient(s),
e.g. antibacterials, antiinflammatories, cell proliferation modulators,
etc.**

Patent Assignee: L'OREAL SA (OREA)

Inventor: AGOSTINI I; ALLEC J; GROLLIER J; GROLLIER J F

Number of Countries: 009 Number of Patents: 011

Patent Family:

| Patent No | Kind | Date | Applicat No | Kind | Date | Week |
|--------------|------|----------|-------------|------|----------|----------|
| EP 755675 | A1 | 19970129 | EP 96401491 | A | 19960705 | 199711 B |
| FR 2737118 | A1 | 19970131 | FR 959252 | A | 19950728 | 199714 |
| AU 9659430 | A | 19970213 | AU 9659430 | A | 19960710 | 199715 |
| → JP 9040548 | A | 19970210 | JP 96198146 | A | 19960726 | 199716 |
| CA 2182226 | A | 19970129 | CA 2182226 | A | 19960726 | 199722 |
| AU 679663 | B | 19970703 | AU 9659430 | A | 19960710 | 199735 |
| EP 755675 | B1 | 19970917 | EP 96401491 | A | 19960705 | 199742 |
| DE 69600065 | E | 19971023 | DE 600065 | A | 19960705 | 199748 |
| | | | EP 96401491 | A | 19960705 | |
| ES 2109832 | T3 | 19980116 | EP 96401491 | A | 19960705 | 199810 |
| JP 2965510 | B2 | 19991018 | JP 96198146 | A | 19960726 | 199949 |
| → US 6136332 | A | 20001024 | US 96688027 | A | 19960729 | 200055 |

Priority Applications (No Type Date): FR 959252 A 19950728

Cited Patents: 2.Jnl.Ref; EP 150914; EP 197485; EP 336902; EP 602905; JP 5201851; JP 61065808; JP 5201851

Patent Details:

| Patent No | Kind | Lan | Pg | Main IPC | Filing Notes |
|-----------|------|-----|----|----------|--------------|
|-----------|------|-----|----|----------|--------------|

| | | | | | |
|-----------|----|---|----|-------------|--|
| EP 755675 | A1 | F | 11 | A61K-007/48 | |
|-----------|----|---|----|-------------|--|

Designated States (Regional): DE ES FR GB IT

| | | | | | |
|------------|----|--|----|-------------|--|
| FR 2737118 | A1 | | 18 | A61K-009/06 | |
|------------|----|--|----|-------------|--|

| | | | | | |
|------------|---|--|--|--------------|--|
| AU 9659430 | A | | | A61K-031/695 | |
|------------|---|--|--|--------------|--|

| | | | | | |
|------------|---|--|---|-------------|--|
| JP 9040548 | A | | 9 | A61K-009/00 | |
|------------|---|--|---|-------------|--|

| | | | | | |
|------------|---|---|--|--------------|--|
| CA 2182226 | A | F | | A61K-007/025 | |
|------------|---|---|--|--------------|--|

| | | | | | |
|-----------|---|--|--|--------------|----------------------------------|
| AU 679663 | B | | | A61K-031/695 | Previous Publ. patent AU 9659430 |
|-----------|---|--|--|--------------|----------------------------------|

| | | | | | |
|-----------|----|---|----|-------------|--|
| EP 755675 | B1 | F | 15 | A61K-007/48 | |
|-----------|----|---|----|-------------|--|

Designated States (Regional): DE ES FR GB IT

| | | | | | |
|-------------|---|--|--|-------------|---------------------------|
| DE 69600065 | E | | | A61K-007/48 | Based on patent EP 755675 |
|-------------|---|--|--|-------------|---------------------------|

| | | | | | |
|------------|----|--|--|-------------|---------------------------|
| ES 2109832 | T3 | | | A61K-007/48 | Based on patent EP 755675 |
|------------|----|--|--|-------------|---------------------------|

| | | | | | |
|------------|----|--|----|-------------|----------------------------------|
| JP 2965510 | B2 | | 10 | A61K-009/00 | Previous Publ. patent JP 9040548 |
|------------|----|--|----|-------------|----------------------------------|

| | | | | | |
|------------|---|--|--|-------------|--|
| US 6136332 | A | | | A61K-009/10 | |
|------------|---|--|--|-------------|--|

Abstract (Basic): EP 755675 A

Dermatological or pharmaceutical compositions for topical application comprising: (a) a volatile oil, (b) a phenylated silicone oil, and (c) a dermatologically or pharmaceutically active agent, are new. The active material may be an antiviral, an antibacterial, an antifungal, an antiinflammatory, a neuro-mediator antagonist, a cell differentiation or modulation inhibitor, a pigmentation or keratinisation regulator, an antihistamine or a cicatrising agent.

ADVANTAGE - The new compositions give an even coating that does not migrate to untreated areas and does not easily rub off.

Dwg.0/0

BEST AVAILABLE COPY

Abstract (Equivalent): EP 755675 B

Dermatological or pharmaceutical composition for topical application comprising a volatile oil, a phenyl-containing silicone oil and at least one dermatologically and/or pharmaceutically active agent.

Derwent Class: A96; B01; B04; B05; C03; D21

International Patent Class (Main): A61K-007/025; A61K-007/48; A61K-009/00; A61K-009/06; A61K-009/10; A61K-031/695

International Patent Class (Additional): A61K-007/00; A61K-007/027; A61K-007/40; A61K-031/00; A61K-045/00; A61K-047/24; A61K-047/30; A61K-047/34; A61K-047/44

(51)Int.Cl.⁶識別記号 庁内整理番号 F I 技術表示箇所
A 6 1 K 9/00 A 6 1 K 9/00 V
7/00 7/00 J
C
H
D
審査請求 有 請求項の数30 O L （全 9 頁） 最終頁に続く

| | | | |
|-------------|-----------------|---------|---|
| (21)出願番号 | 特願平8－198146 | (71)出願人 | 391023932 ロレアル LOREAL フランス国パリ, リュ ロワイヤル 14 |
| (22)出願日 | 平成8年(1996)7月26日 | (72)発明者 | ジャン－フランソワ・グロリエ フランス・75006・パリ・ブールヴァー ル・サン・ジェルマン・142 |
| (31)優先権主張番号 | 9 5 0 9 2 5 2 | (72)発明者 | ジョジアン・アレ フランス・06600・アンティープ・シュマ ン・ドゥ・ラ・シュケッテ・300・レ・ヴ エルジュール・ドゥ・ヴァル・コンスタン ス |
| (32)優先日 | 1995年7月28日 | (74)代理人 | 弁理士 志賀 正武 (外2名) |
| (33)優先権主張国 | フランス（F R） | | 最終頁に続く |

(54)【発明の名称】 皮膚科もしくは製薬用組成物及びその製法並びにその使用

(57)【要約】
【課題】 皮膚及び粘膜の病変の治療に用いることができ、変質もしくは移動の傾向を改善した皮膚科用もしくは製薬用の組成物を提供する。
【解決手段】 揮発性オイル、フェニル含有シリコーンオイル及び少なくとも一の皮膚科用及び／または製薬用の活性剤を含む組成物を調製する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 揮発性オイル、フェニル含有シリコンオイル及び少なくとも一の皮膚科用及び／または製薬用活性剤を含む、局所への適用のための皮膚科用もしくは製薬用組成物。

【請求項2】 揮発性オイルが、環状もしくは直鎖状シリコンオイルもしくは炭化水素オイルの単独もしくは混合物から選択される請求項1に記載の組成物。

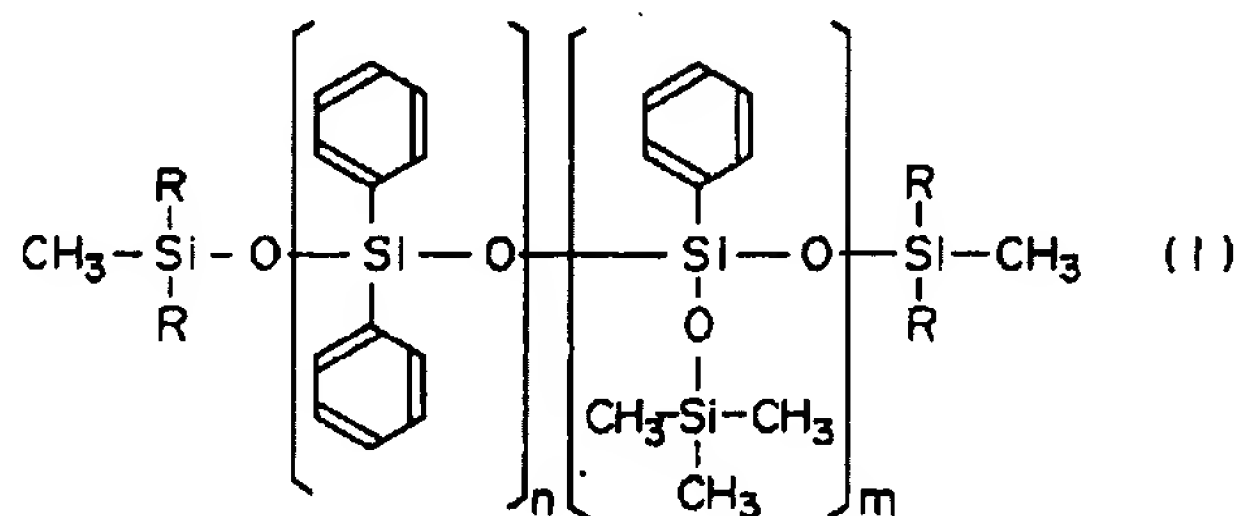
【請求項3】 揮発性オイルが、シクロテトラジメチルシロキサン、シクロペンタジメチルシロキサン、シクロヘキサジメチルシロキサン、メチルヘキシルジメチルシ

ロキサン、イソパラフィン及びこれらの混合物より選択される請求項1または2に記載の組成物。

【請求項4】 揮発性オイルが、組成物全重量に対して8～80重量%、好ましくは30～60重量%の割合で存在する請求項1から3のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項5】 フェニル含有シリコンオイルが、化学式(I)に表されるオイル及びこれらの混合物より選択される請求項1から4のいずれか一項に記載の組成物。

【化1】



上記式中、

・ RはC₁～C₃₀アルキル基、アリール基もしくはアラルキル基、

・ nは、0から100の整数、

・ mは、0から100の整数であって、合計m+nが、1から100の間であることを条件とする。

【請求項6】 フェニル含有シリコンオイルは、組成物全重量に対して1～35重量%、好ましくは20～30重量%の割合で存在する請求項1から5のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項7】 活性剤が、微生物に対して活性である薬剤、特に、抗ウィルス性、抗細菌性もしくは抗真菌性の活性をもつもの；抗炎症性もしくは免疫調節活性をもつ薬剤；神経メディエータの拮抗剤である、もしくは、神経メディエータの放出を調節する薬剤；細胞分化及び／または細胞増殖及び／または色素沈着を調節する、及び／または角質形成を調整する薬剤；口唇炎の治療及び／または予防において活性である薬剤；抗ヒスタミン剤；もしくは治療剤から選択される請求項1から6のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項8】 抗ウィルス活性をもつ活性剤が、乳頭腫ウィルス属に対して活性である薬剤；1型及び／または2型の単純ヘルペスウィルス；プリン誘導体；ピリジン誘導体；グアニジン誘導体；ピロリン酸塩類似体及びその塩；免疫反応を調節する及び／または刺激し、ウィルス増殖に影響する、ペプチドもしくはタンパク質もしくは糖タンパク質；金属塩、特に銅、金、銀及び／またはリチウム；もしくはアンチセンスオリゴヌクレオチドより選択される請求項7に記載の組成物。

【請求項9】 抗細菌活性をもつ活性剤が、フシダニン科のステロイド構造の薬剤；抗生物質、例えばマクロラ

イド系、シナジスチン系、リンコサミド系、アミノシド系、リファマイシン系、ポリミキシン系もしくはテトラサイクリン系の抗生物質；もしくはキノロンの科の抗細菌剤より選択される請求項7に記載の組成物。

【請求項10】 抗菌活性をもつ活性剤が、オクトピロックス、シクロピロックス、アモロルフィン、イミダゾール、アンホテリシンB、トルナフテート、グリセオフルビン、テレピナフィン及びナフチフィンより選択される請求項7に記載の組成物。

【請求項11】 抗炎症活性をもつ薬剤が、ステロイド構造の薬剤、例えば、プロピオン酸クロベタゾール、吉草酸ベタメタゾン、ヒドロコルチゾンもしくはヒドロコルチゾンアセボナート；非ステロイド構造の薬剤、例えばピロキシカム、イブプロフェン、エノキシロンもしくはブフェキサマック；もしくはα-ビスボロールより選択される請求項7に記載の組成物。

【請求項12】 神経メディエータの拮抗剤である、もしくは神経メディエータの放出を調節する薬剤が、止痒性剤、例えばクロタミトン；神経ペプチド、特にP物質の放出の抑制因子、例えばNK1の抑制因子；カプサイシン及びその類似体；及びリチウム塩より選択される請求項7に記載の組成物。

【請求項13】 微生物に対して活性である薬剤、抗炎症活性をもつ薬剤もしくは神経メディエータの拮抗剤である、もしくは神経メディエータの放出を調節する薬剤が、組成物の0.01～20重量%の割合で存在する請求項7から12のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項14】 細胞分化及び／または細胞増殖及び／または色素沈着を調節する薬剤が、核受容体、例えばステロイド受容体、甲状腺受容体、レチノイドの受容体もしくはビタミンDの受容体により作用する物質；細胞代

謝に作用する物質、脱色剤もしくは再着色剤；もしくは光感作剤より選択される請求項7に記載の組成物。

【請求項15】 調節剤が、組成物の0.001～10重量%の割合で存在する請求項7から14のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項16】 角質形成を調整する薬剤が、ヒドロキシ酸より選択される請求項7に記載の組成物。

【請求項17】 角質形成を調整する薬剤が、組成物の0.1～30重量%の割合で存在する請求項7から16のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項18】 治療剤が、ビタミンA、EもしくはFもしくはこれらのエステル、成長因子もしくはアラントインより選択される請求項7に記載の組成物。

【請求項19】 抗ヒスタミン剤が、プロメタジン、メフェンドラミウム、トリプロリジン、シンナリジン及びジフェニルヒドラミンより選択される請求項7に記載の組成物。

【請求項20】 治療剤もしくは抗ヒスタミン剤が、組成物の0.01～10重量%の割合で存在する請求項7、18及び19のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項21】 口唇炎の治療及び／または予防において活性な薬剤が、例えば α -アセチルマンデル酸等のマンデル酸の誘導体より選択される請求項7に記載の組成物。

【請求項22】 口唇炎の治療及び／または予防において活性な薬剤が、組成物の0.1～10重量%の割合で存在する請求項7または21のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項23】 局所用麻酔剤、消毒剤、湿潤剤及び／または柔軟剤、及び／または化学的もしくは無機サンスクリーン剤より選択される、少なくとも一の追加的活性剤を更に含む、請求項1から22のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項24】 抗菌活性剤及び化学的サンスクリーン剤及び／または、特に酸化チタン等の無機サンスクリーン剤の混合物を含む請求項23に記載の組成物。

【請求項25】 活性剤の、組成物との溶解性もしくは融和性を促進する及び／または前記活性剤の皮膚もしくは粘膜への浸透を促進させる薬剤を更に含む、請求項1から24のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項26】 皮膚及び粘膜の手入れ用もしくは治療用の製品として使用することができる、液体もしくは流動体で、油性もしくはゲル化した組成物、柔軟なペースト、もしくは例えばスティックのように硬質で成型したペーストの形態で与えられる、請求項1から25のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項27】 第一に、使用可能なワックスを含む、組成物の様々な成分の少なくとも一部を含むようにプレミックスを調製し；このプレミックスを攪拌しながら溶解する温度まで加熱し；攪拌を続けながら残りの成分を

室温程度の適切な温度にて加え；得られた混合物が室温より高い温度であった場合には、これを室温まで冷却する期間の少なくとも一部の間攪拌する請求項1から26のいずれか一項に記載の組成物の製法であって、攪拌操作が、少なくとも部分的には押し出し成型機中で行われることを特徴とする製法。

【請求項28】 加熱及び混合、更に冷却操作の全てが、一つもしくは次々に並べられた多数の押し出し成型機の中で行われる請求項27に記載の製法。

【請求項29】 加熱、混合更に冷却操作が、単一の双スクリュウ押し出し成型機中で行われる請求項27に記載の製法。

【請求項30】 少なくとも一の皮膚科用及び／または製薬用の活性剤を含む、局所への適用のための皮膚科用もしくは製薬用組成物中での、前記組成物の変質及び／または移動を改善することを目的とする、揮発性オイル及びフェニル含有シリコンオイルの混合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、皮膚もしくは粘膜、特に口唇に、予防及び／または治療のために適用することのできる、局所への適用のための皮膚用もしくは製薬用の組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】皮膚もしくは粘膜、特に口唇の病変が、特にウィルス、細菌もしくは真菌タイプの微生物による感染、免疫依存性(immunodependent)もしくは非免疫依存性(non-immunodependent)炎症現象、神経性タイプの現象、また、増殖、分化もしくは色素沈着障害等の機能異常(disfunctionings)により、及び／または寒さ、UV光線、火傷、ある種の薬剤の経口摂取、アレルギーもしくは刺激、あるいは昆虫の刺創等の外的要因により発生することは既知である。

【0003】このような病変の予防及び／または、これらの病変が現れた後に患部並びに隣接の部位の治療を行うことのできる様々な皮膚科用もしくは製薬用組成物が知られている。これらの組成物は、特に、軟膏、クリームもしくはゲル等のペースト状製品の形態、スティックの形態あるいはまた局所に適用するローションの形態で与えることができる。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、これらの組成物は、皮膚に塗布されると変質するという欠点がある。これは、これらの組成物が、少なくとも部分的に堆積する一方で、特にガラス、衣服もしくは皮膚等のこれら組成物が接触し得る基質に跡を残すことを意味することと理解される。第一の影響は、前記皮膚科用もしくは製薬用組成物の中庸性の存続及び治療する皮膚の部位への接触時間の制限である。第二の影響としては、特に、前記基質に起こりうる染色効果と、第三者について

考慮すれば、その基質への好ましからぬ堆積である。別の影響としては、基質の、治療を受ける人の皮膚上に存在する活性剤及び／または感染性物質による薬剤汚染の危険性である。

【0005】したがって、変質の危険性を減少させるためにあらゆる基質との接触を避けると共に、定期的に皮膚もしくは粘膜に組成物の塗布をし直すことが必要である。

【0006】従来の組成物の別の欠点は、移動しがちなことであり、いわば、実際に治療しようとする部位の隣接の部位、特に皮膚の皺の中へ延び、活性剤及び／または感染性物質を広める傾向があることである。

【0007】本発明の目的は、これらの欠点を克服もしくは抑制することであり、これによって非常に優れた保持力を持ち、僅かに変質するのみまたは全く変質せず、僅かに移動するのみまたは、実際に全く移動しないフィルムを得ることが可能な組成物が与えられる。

【0008】

【課題を解決するための手段及び発明の実施の形態】したがって、本発明の主題は、揮発性オイル、フェニル含有シリコンオイル及び少なくとも一の皮膚科用及び／または製薬用の活性剤を含む、局所への適用のための皮膚科用もしくは製薬用組成物である。

【0009】本発明の別の主題は、第一に、使用可能なワックスを含む、組成物の様々な成分の少なくとも一部を含むようにプレミックスを調製し；このプレミックスを攪拌しながら溶融する温度まで加熱し；攪拌を続けながら残りの成分を室温程度の適切な温度にて加え；得られた混合物が室温より高い温度であった場合には、これを室温まで冷却する期間の少なくとも一部の間攪拌する前記組成物の製法であって、攪拌操作が、少なくとも部分的には押し出し成型機中で行われることを特徴とする製法である。

【0010】本発明の更に別の主題は、前記組成物の変質及び／または移動を改善することを目的とする、局所への適用のための、少なくとも一の皮膚科用及び／または製薬用活性剤を含む皮膚科用もしくは製薬用組成物における、揮発性オイル及びフェニル含有シリコンオイルの混合物の使用である。

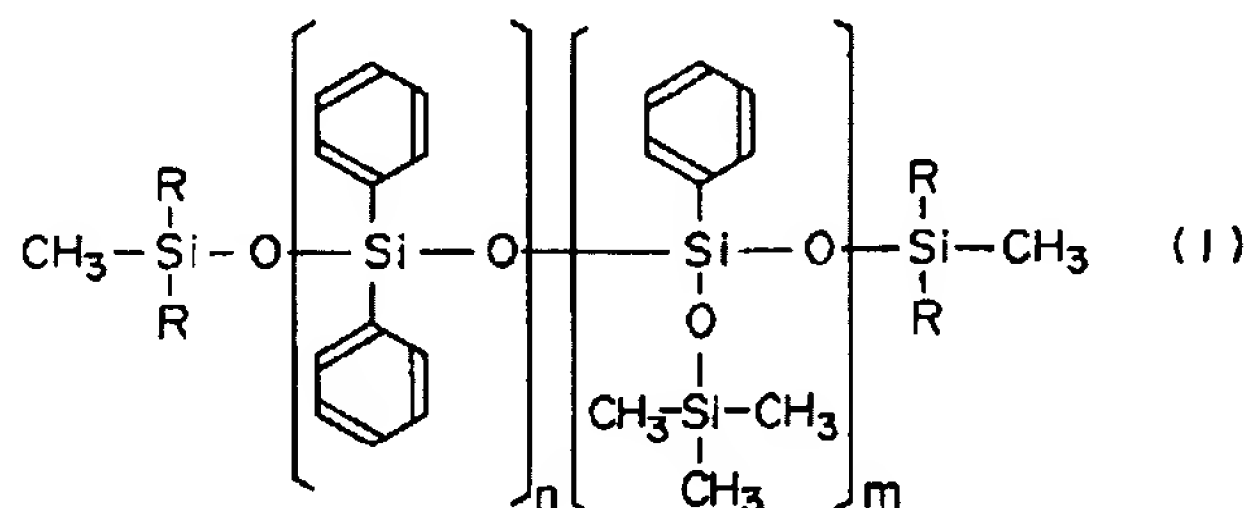
【0011】本発明の組成物によれば、容易に塗布することができ、容易に、また均一に延びる均質なフィルムを得ることが可能である。得られるフィルムはまた、軽い肌触りを有し、一日中つけていても快適なものである。この組成物では、治療しようとする部位の活性剤との接触時間を長くすることができ、ある種の薬剤の浸透を促進することができる。さらにまた、治療しようとする部位における本発明の組成物の存在により、湿潤化(humidification)の抑制を維持することができ、このことは考えられる病変の早期の治療に好ましい。本発明の組成物は、さらに、水相中で不安定な活性剤の製剤に有利に用いることができる。

【0012】したがって、本発明の組成物は、環状もしくは直鎖状のシリコンオイルもしくは炭化水素オイルから単独もしくは混合物として選択することのできる揮発性オイルを含む。揮発性オイルとは、本発明の記載においては、皮膚と接触して蒸発するようなあらゆるオイルを意味するものと理解される。オイルとしては、その発火点が、これらのオイルを製剤に使用できるほど十分に高く、望ましい消失効果が得られるほど十分に低いものを使用することが望ましい。発火点が約40～100℃のオイルを使用することが好ましい。揮発性のシリコンオイルとしては、シクロテトラジメチルシロキサン、シクロペンタジメチルシロキサン、シクロヘキサジメチルシロキサン及びメチルヘキシルジメチルシロキサンを挙げることができる。揮発性の炭化水素オイルとしては、イソパラフィンを挙げることができる。本発明の組成物は、組成物全重量に対して8～80重量%、好ましくは30～60重量%の揮発性オイルを含むことができる。

【0013】本発明の組成物はまた、フェニル含有シリコンオイルを含む。このオイルは、ポリフェニルメチルシロキサンもしくはフェニルトリメチコンもしくは様々なフェニル含有シリコンオイルの混合物であってよく、特に、下記の化学式(I)に相当するものとよい。

【0014】

【化2】



【0015】上記式中、

・RはC₁～C₃₀アルキル基、アリール基もしくはアラルキル基、

・nは、0から100の整数、

・mは、0から100の整数であって、合計m+nが、1から100の間であることを条件とする。Rは、メチ

ル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、デシル基、ドデシル基もしくはオクタデシル基あるいはまたフェニル基、トリル基、ベンジル基もしくはフェネチル基であることが好ましい。

【0016】これらのフェニル含有オイルの中では、Wacker社のオイル、Belsil PDM1000、Dow Corning社のオイル、DC556もしくはSF558、Goldschmidt社のオイル、Abil AV8853もしくはRhône-Poulenc社のオイル、Silbioneを挙げることができる。

【0017】脂肪相は、前記のオイルに加えて、当該分野において通常用いられる脂肪物質を含むことができる。これらの脂肪物質としては、シリコーン脂肪物質、例えばシリコーンオイル、ゴム及びワックス、及び非シリコーン脂肪物質、例えば植物、鉱物、動物及び／または合成のオイルもしくはワックス、及びこれらの混合物を挙げることができる。活性剤の浸透及び組成物の“スクリーン”効果を促進することのできる、遮断もしくはフィルム形成脂肪物質を使用することが好ましい。

【0018】シリコーン脂肪物質の中では、ポリジメチルシロキサン(PDMS)及びアルキルジメチコン並びに、任意にフッ素化された脂肪族及び／または芳香族により、もしくはヒドロキシル、チオール及び／またはアミン類等の官能基により修飾されたシリコーンを挙げることができる。非シリコーン脂肪物質の中では、流動パラフィン、流動ワセリン、ペルヒドロスクアレン、アララオイル(arara oil)、スイートアーモンドオイル、カロフィラムオイル(calophyllum oil)、パーム油、ひまし油、アボカドオイル、ホホバオイル、オリーブオイルもしくはシリアルジャームオイル(cereal germ oil)；脂肪酸のエステル；アルコール；アセチルグリセリド；アルコールもしくはポリアルコールのオクタン酸塩、デカン酸塩もしくはリシノール酸塩；脂肪酸のトリグリセリド；グリセリド；25℃で固体である水素化オイル；ラノリン；25℃で固体である脂肪エステル；ミツロウ；カルナウバワックス、カンデリラワックス、オーリカーワックス、木ロウもしくはサトウキビワックスもしくはコルクファイバーワックス(cork fibre wax)等の植物ワックス；例えばパラフィンオイル、褐炭ワックスもしくは微晶ロウもしくはオゾケライトなどの鉱物ワックス；もしくはポリエチレンワックス及びフィッシャー・トロプシュ合成により得られるワックスを含む合成ワックスを挙げることができる。

【0019】当業者によれば、これらの脂肪物質を、特に、好ましい特性、例えば稠度及び肌触り等をもつ組成物を調製するために選択することができる。

【0020】特に、本発明の組成物は、少なくとも一のワックスを含むことができ、これによってこの組成物がスティックの形態で与えられた際の機械的強度が与えられる。この組成物が、従来の方法により柔軟なペースト

もしくは成型製品の形態で与えられる場合、本発明の組成物は少量、例えば約5～12重量%のワックスを含む。この組成物が押し出し成型によって得られる場合、この組成物はより多量のワックス、特に、55℃より高い融点を持つワックスを好ましくは12～60重量%を含むことができる。一般的に、本組成物は、少なくとも一の炭化水素及び／またはシリコーンワックスを0.5～30重量%及び、炭化水素ワックスを好ましくは10～20重量%及びシリコーンワックス0～10重量%を含むことができる。

【0021】本発明の組成物はまた、少なくとも一の活性剤を含み、このような活性剤の中では、微生物に対して活性である、特に抗ウィルス、抗菌もしくは抗真菌性活性を持つ薬剤；抗炎症もしくは、免疫調節活性を持つ薬剤；神経メディエータのアンタゴニストであるか、神経メディエータの放出を調節する薬剤；細胞分化及び／または細胞増殖及び／または色素沈着を調節する及び／またははん痕化を調整する薬剤；口唇炎の治療及び／または予防において活性である薬剤；抗ヒスタミン剤；もしくは治療薬を挙げることができる。

【0022】かなりの抗ウィルス活性をもつ薬剤の中では、静菌性及び／または殺菌性剤、特に、乳頭腫ウィルス族の族、例えばHPV1ウィルス及び／またはHPV2ウィルス等に対して活性である薬剤を挙げることができる。したがって例としては下記のものを挙げることができる。

1) プリン誘導体、特にグアニンもしくはアデニン誘導体で、特に、例えば下記のように9位において置換されているようなもの。

・9-(2-ヒドロキシエトキシメチル)グアニン(またはAcyclovir)、その塩もしくはそのエステル、特に吉草酸アシクロビル、もしくは例えばバリンもしくはイソロイシン等のアミノ酸のエステル、もしくはアミノ酸の誘導体、例えばN-置換アミノメチル安息香酸エステル、例えば4-モルホリノ安息香酸エステルもしくは3-(もしくは4-)アミノメチル安息香酸エステル、

・9-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)ブチル]グアニン(またはPenciclovir)、その塩もしくはそのエステルもしくはジエステル、

・9-β-D-アラビノフラノシルアデニン(またはVidarabine)、その塩もしくはそのエステル、例えば2'-酢酸エステル、

・2-[2-(2-アミノ-9H-プリン-9-イル)エチル]-1,3-プロパンジオールジアセタート(またはFamcyclovir)もしくはその塩。

【0023】2) ピリミジン誘導体、特に、ウラシルもしくはシトシン誘導体、例えば下記のように、1位において2'-デオキシリボフラノシル単位により置換さ

れているようなもの。

・アルキル-2'-デオキシウリジン及び、特にビニル-2'-デオキシウリジン、5-エチル-2'-デオキシウリジン及び5-イソプロピル-2'-デオキシウリジン、
・5-ハロ-2'-デオキシウリジン及び、特に5-ヨード-2'-デオキシウリジン（またはIdoxuridine）もしくはそのエステル、例えば、5'-エタン酸エステルもしくは5'-安息香酸エステル；5-トリフルオロメチル-2'-デオキシウリジン（またはTrifluridine）；もしくは5-プロモビニル-2'-デオキシウリジン；

・5-ヨード-2'-デオキシシチジン（またはIbacitabine）、

【0024】3) グアニジン誘導体、例えば4-モルホリン-カルボキシイミドイルグアニジン（またはMoroxydine）もしくはその塩、

4) ピロホスファート類似体及びその類似体、例えばホスホノホルミル酸（またはFoscarnet）、

5) 免疫反応を調節及び／または刺激し、ウィルス増殖に影響するペプチドもしくはタンパク質もしくは糖タンパク質、例えばチモペンチンもしくはインターフェロン- α 、インターフェロン- β もしくはインターフェロン- γ 等の合成ペプチド、

6) 特に銅、金、銀及び／またはリチウム等の金属塩、特に、乳酸リチウムもしくはコハク酸リチウム、

7) アンチセンスオリゴヌクレオチド、特にホスホナートもしくはホスホノロチオアート。

【0025】かなりの抗細菌活性をもつ薬剤の中では、一次性の微生物感染、例えばざ瘡もしくは幼児に見られる頬周囲のインペチゴ、もしくはの二次性の微生物感染、例えば口唇ヘルペスの小水泡段階に起こる感染症の局所での治療における静菌性及び／または殺菌性剤を挙げることができる。したがって、例として下記のことを挙げることができる。

1) フシダニン科のステロイド構造の薬剤；例えば、フシジン酸及びその塩、

2) 抗生物質、例えば、

・マクロライド系抗生物質の科の、例えば、エリスロマイシン、

・シナジスチンの科の、例えば、バージニアマイシン、

・リンコサミドの科の、例えば、クリンダマイシン、

・アミノシドの科の、例えば、ネオマイシン、ゲンタマイシンもしくはフラマイセチン、

・リファマイシンの科の、例えば、リファマイシン S V、

・ポリミキシンの科でありポリペプチドタイプの、例えば、ポリミキシン B、

・テトラサイクリンの科の、例えば、オキシテトラサイクリンもしくはミノサイクリン、

3) キノロンの科の抗生物質、例えば、シクロフロキ

サシン、エノキサシン、オフロキサシン、ペフロキサシン、ロソキサシン、オキソリニック酸、ナリジクス酸、ナジフロキサシンもしくはフルメキン。

【0026】かなりの抗菌活性をもつ薬剤の中では、オクトピロクス及びシクロピロクス；アモロルフィン；イミダゾール、例えばエコナゾール、ミクロナゾール、オモコナゾール、イトラコナゾール、フルコナゾールもしくはケトコナゾール；アンフォテリシン B；トルナフタート；グリセオフルビン；タービナフィン；もしくはナフチフィンを挙げることができる。

【0027】抗ウィルス、抗細菌もしくは抗真菌活性をもつ薬剤は、組成物の0.01～20重量%の割合で存在することができる。

【0028】本発明の、かなりの抗炎症活性をもつ薬剤はまた、免疫調節活性を有することができる。ステロイド構造の薬剤の中では、例えば、プロピオン酸クロベタゾール、吉草酸ベタメタゾン、ヒドロコルチゾン、もしくはヒドロコルチゾンアセポナート、もしくは、ピロキシカム、イブプロフェン、エノキサロンもしくはブフェキサマックあるいはまた、 α -ピサボロール等の非ステロイド構造の薬剤を挙げることができる。これらは、組成物の0.01～20重量%の割合で存在することができる。

【0029】神経メディエータの拮抗剤である、もしくは神経メディエータの放出を調節する薬剤の中では、止痒性剤、例えばクロタミトン；神経メディエータ、特にP物質の放出の抑制剤、例えば、NK1の抑制剤；カプサイシン及びその類似体；及びリチウム塩を挙げることができる。これらは、組成物の0.01～20重量%の割合で存在することができる。

【0030】細胞分化及び／または細胞増殖及び／または色素沈着を調節する薬剤の中では、核受容体、甲状腺受容体、レチノイドの受容体もしくはビタミンDの受容体により作用する物質、特に、6-[3-(1-アダマンチル)-4-メトキシフェニル]-2-ナフチル酸、トレチノイン、イソトレチノイン、シス-9-レチン酸、カルシトリオール、セカルシフェロールもしくはカルシボトリオール、もしくは細胞代謝に作用する物質、例えばアントラリンを挙げることができる。皮膚の色素沈着を調節する薬剤の中では、着色剤、例えばヒドロキノン、コウジ酸もしくはコーヒ酸；再着色剤、例えばDHAもしくはメラニン前駆体；もしくは光感作剤、例えば8-メトキシソラレンを挙げることができる。これらは、組成物の0.001～10重量%の割合で存在することができる。角質形成を調整する薬剤の中では、ヒドロキシ酸、例えば、乳酸、クエン酸もしくはグリコール酸、サリチル酸もしくはその誘導体、あるいはまた2-ヒドロキシ-5-オクタノイル安息香酸を挙げることができる。これらは組成物の0.1～30重量%の割合で存在することができる。

【0031】口唇炎の治療及び／または予防において活性である薬剤としては、特に、気候により引き起こされた場合もしくは機械的または医原性起源の場合には、マンデル酸の誘導体、例えば α -アセチルマンデル酸を挙げることができる。これらは組成物の0.1～10重量％の割合で存在することができる。

【0032】治療剤の中では、例えば、ビタミンA、EもしくはFもしくはこれらのエステル、ある種のペプチド成長因子もしくはアラントインを挙げることができる。これらは組成物の0.01～10重量％の割合で存在することができる。これらにより、寒さによる、もしくは口唇ヘルペスの最終段階において唇に存在する痂皮に関連するひび割れもしくは出血の予防、制限もしくは治療することが可能である。

【0033】抗ヒスタミン剤の中では、プロメタジン、メフェンドラミウム、トリプロリジン、シンナリジン及びジフェニルヒドラミンを挙げることができる。これらは、組成物の0.01～10重量％の割合で存在することができる。

【0034】治療しようとする疾患によって、病気の予防もしくは治療を促進する及び／またはこの病気に関連する症状を治療する多数の活性剤を混合すること、あるいはまた活性剤を更に加えることは賢明なことである。追加的な活性剤の中では、局所用麻酔剤、防腐剤、湿潤剤及び／または柔軟剤、及びスクリーン剤、特に化学サンスクリーン剤もしくは無機サンスクリーン剤を挙げることができる。

【0035】局所用麻酔剤の中では、リドカインもしくはテトラカインを挙げることができる。これらは組成物の0～10重量％の割合で存在することができ、これらの薬剤によれば、火傷／痛みの感覚を、ある種の感染に関する搔痒症と同様に抑制することが可能である。

【0036】防腐剤の中では、カルバニリドの族のバクテリオステティック消毒剤、例えば、トリクロカルバン；ジイセチオン酸ヘキサミジン、第四級アンモニア誘導体、例えば、塩化ベンズアルコニウム；もしくはグルコン酸クロルヘキシジンを挙げることができる。防腐剤は、元来細菌性である病気もしくは二次感染を発生し得る病気の補助的な治療用である；これらは組成物の0～20重量％の割合で存在することができる。

【0037】湿潤剤、潤滑剤もしくは柔軟剤の中では、ポリオール、リポアミノ酸、及びある種の脂肪物質、例えばスウィートアーモンドオイルもしくはカリテバターを挙げることができる。これらは組成物の0～20重量％の割合で存在することができる。

【0038】UVA及び／またはUVBを吸収する化学サンスクリーン剤の中では、ケイ皮酸誘導体、例えば、メトキシケイ皮酸オクチル、もしくは2-エチルヘキシル-2-シアノ-3, 3-ジフェニルアクリラート、もしくは3, 4-メチルペンジリデン-2-ボルナノン、もしくは

4-tert-ブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタンを挙げることができる。サンスクリーン剤としては、スクリーン無機顔料、例えば、金属酸化物、特に酸化チタンで任意に被覆されたものを使用することができる。組成物は、0～15重量％のサンスクリーン剤活性物質を含むことができる。

【0039】したがって、本発明の望ましい実施態様は、抗ウィルス活性剤と、化学及び／または無機サンスクリーン剤、特に酸化チタンとの混合物を含む組成物からなる。

【0040】該組成物は、活性剤が、組成物の賦形剤との溶解性もしくは融和性を促進する及び／または前記活性剤の皮膚もしくは粘膜への浸透を促進させる薬剤を更に含むことができる。これらは、例えば、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸、レシチン、もしくはある種のアルコールもしくはグリコールであってよい。

【0041】該組成物はまた、顔料及び／または充填剤を含むことのできる微粒子からなる相を含むことができる。顔料は、該組成物中に0～10重量％の割合で存在することができる。これらは白色でも有色でも、無機及び／または有機のものであってよい。無機顔料の中では、チタン、ジルコニウムもしくはセリウムの二酸化物並びに、亜鉛、鉄もしくはクロムの酸化物もしくは鉄(III)青を挙げることができる。これらの顔料はまた、特に雲母粒子については、被覆されていても、被覆剤を含んでもよい。酸化チタン、酸化鉄もしくは天然の顔料で被覆された雲母、並びに着色された酸化チタン被覆の雲母を挙げることができる。有機顔料の中では、カーボンブラック、及びバリウム、ストロンチウム、カルシウム及びアルミニウムのレーキを挙げることができる。0～30重量％の割合で存在することのできる充填剤は、無機もしくは合成のもので、ラメラもしくは非ラメラのものであってよい。タルク、雲母、シリカ、カオリン、ナイロン及びポリエチレンパウダー、テフロン、デンプン、酸化チタン-被覆の雲母、天然真珠の母体、窒化ボロンもしくはミクロスフェア、例えばExpancel (Nobel Industrie)、Polytrap (Dow Corning) 及びシリコーン樹脂マイクロビーズ (例えばToshiba社のTospearls) を挙げることができる。

【0042】該組成物は、当該分野で通常使用されるあらゆる添加剤、例えば、抗酸化剤、香料、精油、保存料、ビタミン、染料、必須脂肪酸、スフィンゴセリル、界面活性剤もしくは脂溶性ポリマー、例えばポリアルキレン、ポリアクリラート及び脂肪物質に適合するシリコーンポリマーを含むことができる。これらの添加剤は、組成物の0～10重量％の割合で存在することができる。

【0043】むろん、当業者であれば全ての使用し得る添加剤、いわば、追加的な活性剤、可溶化を促進する薬

剤、小粒子相の化合物及び添加剤、並びにこれらの組成物中の量を選択し、一方では本発明の組成物の有利な特性が、予想される添加によって僅かにでも損なわれることのないように、他方では、これらの添加を行っても前記組成物の物性とその局所からの使用に適合するようにできるであろう。

【0044】本発明の組成物は、皮膚及び粘膜の手入れもしくは治療のための製品の形態で与えることができる。これらは、特に、液体もしくは流動体であり、油性もしくはゲル化した組成物、柔軟なペーストもしくは堅くて成型したペースト、例えばスティックの形態で与えることができる。柔軟なペーストとは、粘度を測定することのできないスティックの固体構造と対照的に、粘度が測定できるペーストを意味すると理解される。前記の25℃での絶対粘度は、回転数60Hzの“MS-r4”回転子を備えたConraves TV 回転粘度計を用いて測定して、通常は3〜35 Pa・sである。

【0045】本発明の組成物は、特に、化粧品もしくは局所用製薬において、当業者にはよく知られた、従来用いられている方法と何ら変わることはない工程によって調製することができる。これらの工程は、ワックスが存在する場合は通常95〜100℃に予め加熱しておいた組成物の様々な成分を混合し、これを冷却の前に、任意に望ましい形態に成型することからなる。該組成物の成分には、特に熱反応性であり得る場合には、低温で導入できるものがある。しかしながら、一般的にはこれらを低温で導入すると、存在するワックスの少なくとも部分的な結晶化及び／または固形化が必ず観察される。

【0046】この場合、特に、ワックスが組成物中に存在する場合には、これを少なくとも一の攪拌機／押し出し成型機を使用する方法を用いて調製することができる。この方法によれば、該組成物の、用い得るワックスを含む様々な成分の少なくとも一部を含むプレミックスをまず最初に調製することができ；このプレミックスを

脂肪相：

| | |
|---|-----|
| ・シクロペンタジメチルシロキサン | 42g |
| ・ポリフェニルメチルシロキサン (Dow Corning社のDC556 Fluid) | 25g |
| ・シリコンワックス | 10g |
| ・炭化水素ワックス（特にポリエチレン） | 10g |

粉末相

| | |
|---------------------|----|
| ・二酸化チタン | 5g |
| ・充填剤（ナイロン、パウダー、デンブ） | 2g |

活性剤

| | |
|------------------------------|----|
| ・イドクスウリジン | 1g |
| ・3, 4-メチルベンジリデンボルナノン | 3g |
| ・4-tert-ブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタン | 2g |

g

【0051】組成物を、揮発性オイル以外の脂肪相を95〜100℃に加熱し、攪拌することによる、通常の方

攪拌しながらその融解する温度にまで加熱することができ；残りの成分を、攪拌を続けながら、ほぼ室温程度の適切な温度にて、一もしくはより多数の段階で加えることができ；得られた混合物が室温よりも高温であった場合に、少なくとも室温に冷却するまでの一部の期間、この混合物を攪拌することができる。攪拌操作は、少なくとも一部分は押し出し成型機の中で行われる。

【0047】揮発性オイルは、押し出し成型工程の最後に、室温にて加えられることが好ましい。しかしながら、揮発性オイルはまた、好ましくは約45℃以下の温度にて冷却段階の間に加えることもできる。

【0048】この工程により、均質で、すべての成分が適切に混合され、熱反応性であり得る成分を過剰に高い温度に加熱することなく柔軟なペーストの形態で存在する組成物を得ることが可能となる。加熱操作は、あらゆる既知の技術によって行うことができる。本発明の好ましい実施態様によれば、加熱及び攪拌、さらに冷却の操作は全て一もしくは互いに対して一列に並べられた一連の押し出し成型機中で行われるが、単一の双スクリュウ押し出し成型機中で行われることが好ましい。さらにまた、攪拌機／押し出し成型機の外部型を適合させることによって、前期攪拌機／押し出し成型機の外部にて該組成物をライン上で実装することが可能である。押し出し成型を行うことのできる条件は、仏国特許出願FR94-00756に記載されており、その内容は参照のため本願に組み込まれる。

【0049】本発明の別の主題は、前述の組成物を塗布することからなる皮膚及び／または粘膜の皮膚科用もしくは製薬用の治療の方法である。本発明を、下記の実施例において更に詳細に説明する。

【0050】

【実施例】

（実施例1）下記の組成を有するリップスティックを調製した。

法で調製した。二酸化チタン及び充填剤をこれに加え、混合成分を、3000回転数／分の速度のモリッツ

タービン攪拌機 (Moritz turbine mixer) を用いて攪拌した。揮発性オイル及び活性剤を油相のアリコートに予め分散させておき、成型の直前に加えた。前記混合物は、適切な型で成型することができる。

【0052】このように快適な手触りのリップスティックが得られたが、これは延びがよく、均一に塗布できるものであった。このフィルムは長時間つけていても快適

| | |
|---|-----|
| ・シクロペンタジメチルシロキサン | 45g |
| ・ポリフェニルメチルシロキサン (Dow Corning社のDC556 Fluid) | 25g |
| ・シリコーンワックス | 10g |
| ・ポリエチレンワックス | 5g |
| ・アルキルジメチコーン | 5g |
| ・二酸化チタン | 5g |
| ・充填剤 (特にナイロンパウダー) | 3g |
| ・無水フシジン酸 | 2g |

【0054】組成物を、揮発性オイル以外の脂肪相を95～100℃に加熱し、攪拌することによる、通常の方法で調製した。二酸化チタン及び充填剤をこれに加えた。混合成分を、3000回転数/分の速度のモリッツタービン攪拌機 (Moritz turbine mixer) を用いて攪拌した。揮発性オイル及びフシジン酸を油相のアリコートに予め分散させておき、成型の直前に加えた。前記混合

であり、移動することのないものであった。このスティックは再発性の口唇ヘルペス (recurrent herpes labialis) の予防において、再発の頻度及びヘルペス発疹の持続期間を減少させることを目的とし、特に、毎日の塗布を指示することができる。

【0053】(実施例2) 下記の組成を有する柔軟なペーストを調製した。

物は、適切な実装内に成型することができる。

【0055】このように快適な手触りの柔軟なペーストが得られたが、これは延びがよく、均一に塗布できるものであった。このフィルムは長時間つけていても快適であり、移動することのないものであった。この組成物は、顔に影響を及ぼす細菌感染、例えば幼児に見られる頬周囲のインペチゴの治療に用いることができる。

フロントページの続き

| (51)Int. Cl. ⁶ | 識別記号 | 庁内整理番号 | FI | 技術表示箇所 |
|---------------------------|------|--------|-----------|-------------|
| A61K 7/00 | | | A61K 7/00 | F G K |
| 7/025 | | | 7/025 | |
| 7/027 | | | 7/027 | |
| 45/00 | AAB | | 45/00 | AAB |
| | AAQ | | | AAQ |
| | ABC | | | ABC |
| | ABE | | | ABE |
| | ADA | | | ADA |
| | ADS | | | ADS |
| | ADU | | | ADU |
| | ADY | | | ADY |
| | ADZ | | | ADZ |
| | AEM | | | AEM |
| 47/24 | | | 47/24 | N |

(72)発明者 イザベル・アグスティン
フランス・92290・シャトネー・マラブリ
ー・リュ・デ・プレ・オウ・48

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.